

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61B 5/026, 5/0275

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/08434

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

5. März 1998 (05.03.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/04725

(22) Internationales Anmeldedatum: 29. August 1997 (29.08.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 35 038.7

29. August 1996 (29.08.96)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): PULSION
VERW. GMBH & CO MEDICAL SYSTEMS KG (DE/DE);
Kirchenstrasse 88, D-81675 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FEIFFER, Ulrich, J.
[DE/DE]; Metzstrasse, 29a, D-81667 München (DE).
KÜBLER, Wolfgang [DE/DE]; Mengerschwaigstrasse 3;
D-81545 München (DE). GOETZ, Alwin, E. [DE/DE];
Münsingerstrasse 18, D-81477 München (DE).

(74) Anwalt: WILHELMS, KILIAN & PARTNER; Eduard-
Schmid-Strasse 2, D-81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE,
CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.

(54) Title: PROCESS AND DEVICE FOR NON-INVASIVELY DETERMINING CEREBRAL BLOOD FLOW BY NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY

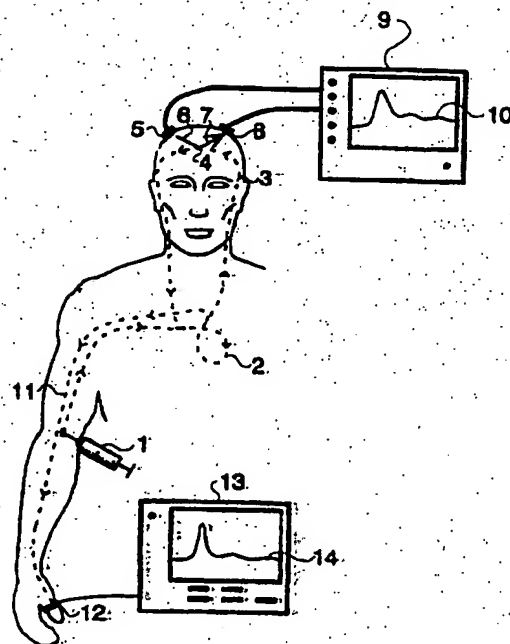
(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND ANORDNUNG ZUR NICHT INVASIVEN BESTIMMUNG DES ZEREBRALEN BLUTFLUSSES MITTELS NAH-INFAROT-SPEKTROSKOPIE

(57) Abstract

A process is disclosed for non-invasively measuring cerebral blood flow by simultaneously determining a blood flow index which is directly proportional to the blood flow. For that purpose, the cerebral flooding dynamics of an intravenously injected indicator dye with absorption properties in the near-infrared spectrum is sensed by near-infrared spectroscopy and the arterial flooding dynamics is sensed by pulse densitometry. A device used to carry out this process consists of a multiple channel apparatus with at least two near-infrared spectroscopes which have two pulsed monochromatic light sources each (with a measurement and a reference wavelength) in the range of the near-infrared spectrum, at least one or several light receivers connected to a photomultiplier, and a non-invasive measurement apparatus for the pulse densitometric determination of the tracer concentration in the arterial blood of the systemic blood circulation.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur nicht invasiven Messung des zerebralen Blutflusses durch simultane Bestimmung eines dem Blutfluß direkt proportionalen Blutflußindex durch das Erfassen der zerebralen Anflutungskinetik eines intravenös injizierten Indikatorfarbstoffes mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie und der arteriellen Anflutungskinetik mittels Pulsdensitometrie und dafür verwendete Anordnung, bestehend aus einem Mehrkanalgerät mit mindestens zwei Nah-Infrarot Spektroskopen, jeweils bestehend aus zwei gepulsten monochromatischen Lichtquellen - einer Meß- und einer Referenzwellenlänge - im Bereich des nah-infraroten Spektrums sowie jeweils einem oder mehreren mit einem Photomultiplier verbundenen Lichtaufnehmern, und einem nicht-invasiven Meßgerät zur pulsdensitometrischen Bestimmung der Tracerkonzentration im arteriellen Blut des systemischen Kreislaufs.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren und Anordnung zur nicht invasiven Bestimmung des
zerebralen Blutflusses mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Messung des zerebralen Blutflusses mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie unter intravenöser Applikation eines Tracerfarbstoffes.

Bekannt ist eine 1988 von Edwards et al. (Edwards, A. D. et al.: The Lancet 2 (1988), 770-771) entwickelte, nicht invasive Methode zur Messung des zerebralen Blutflusses mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS).

Die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS), 1977 erstmals von Jöbsis beschrieben (Jöbsis, F. F.: Science 198 (1977), 1264-1267), stellt eine relativ neue Methode dar, die die nicht invasive Erfassung von Veränderungen der Konzentration von Chromophoren mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum im Gewebe ermöglicht. Das von einem Laser an der Körperoberfläche emittierte Licht im nah-infraroten Spektrum ($\lambda = 700 - 1000 \text{ nm}$) kann im Gegensatz zu sichtbarem Licht körpereigenes Gewebe bis zu einer Tiefe von 6 cm

durchdringen (van der Zee, P. et al.: Adv. Exp. Med. Biol. 316 (1992), 143-153). Ein Teil des Lichtes wird dabei gestreut und reflektiert und kann wiederum an der Körperoberfläche über einen Photomultiplier detektiert werden. Chromophore im Gewebe mit Absorptionseigenschaften im Bereich des emittierten Lichtes vermögen, in Abhängigkeit von ihrer Konzentration, das einfallende Licht zu absorbieren und so die emittierte Lichtmenge zu vermindern. Entsprechend dem Lambert-Beer'schen Gesetz kann aus der Lichtabsorption, d. h. der optischen Dichte des Gewebes, auf die Konzentration des Chromophors im Gewebe rückgeschlossen werden.

Die von Edwards et al. entwickelte Methode verwendet HbO_2 , dessen Konzentration im Blut durch plötzliche Erhöhung des Sauerstoffgehalts der inspirierten Luft (FiO_2) rapide erhöht wurde, als Tracersubstanz der zerebralen Durchblutung. Die Anflutung des "Tracers" in der zerebralen Zirkulation wird mittels NIRS detektiert und, auf der Grundlage des Fick'schen Prinzips, durch Vergleich mit der peripher mittels Pulsoxymetrie ermittelten Anflutung der zerebrale Blutfluß errechnet (Edwards, A. D. et al.: J. Appl. Physiol. 75 (1993), 1884-1889; Elwell, C. E. et al.: Adv. Exp. Med. Biol. 317 (1992), 235-245; Elwell, C. E. et al.: J. Appl. Physiol. 77 (1994), 2753-2760; Elwell, C. E. et al.: Acta Neurochir. 59 (1993), 74-80). Die Methodik wird durch Vergleich mit einer plethysmographischen Blutflußmessung am Unterarm validiert (Edwards, A. D. et al.: J. Appl. Physiol. 75 (1993), 1884-1889).

Nachteilig bei der von Edwards beschriebenen Methode ist, daß die Anflutung der Tracersubstanz sich nicht exakt steuern läßt, da die rasche Oxygenierung des Hämoglobins bei Erhöhung der FiO_2 von der Ventilation abhängt. Außerdem wird die Tracersubstanz selbst bei raschestem Anstieg der HbO_2 nie den Charakter einer schlagartigen Erhöhung der Tracerkonzentration erreichen, die für eine optimale Bestimmung des CBF

nötig ist. Für das Erreichen eines meßbaren Anstiegs der HbO_2 durch Erhöhung der FiO_2 ist vorab eine Erniedrigung der HbO_2 durch Hypoventilation nötig. Diese ist jedoch den zumeist traumatisierten Patienten, bei denen eine Messung des CBF klinisch relevant wäre, in der Regel nicht zuzumuten.

Aus diesen Gründen modifizierte Roberts et al. (Roberts, I. et al.: The Lancet 342 (1993), 1425) die Methodik, indem sie anstatt des HbO_2 einen intravenös applizierten Farbstoff als Tracersubstanz einsetzten. Der Farbstoff Indocyaningrün (1-[Sulfobutyl]-3,3-dimethyl-2-[7-[-[4-sulfobutyl]-3,3-dimethyl-4,5-benzo-indolinylden-[2]]-heptatrien-[1,3,5]-yl]4,5-benzoindolium) mit einem Molekulargewicht von 774,97 Dalton (Cherrick, G. R. et al.: J. Clin. Invest. 39 (1960), 592-600) verfügt über ein Absorptionsmaximum, das bei 805 nm und somit im Spektrum des nah-infraroten Lichtes liegt (Landsman, M. L. J. et al.: J. Appl. Physiol. 40 (1976), 575-583). Nach intravenöser Applikation ist die Verteilung von Indocyaningrün durch 95%ige Bindung an Plasmaproteine (Muckle, T. J.: Biochem. Med. 15 (1976), 17-21), insbesondere α -Lipoproteine, streng auf das intravaskuläre Kompartiment beschränkt (Cherrick, G. R. et al.: J. Clin. Invest. 39 (1960), 592-600). Dadurch eignet es sich hervorragend als intravasaler Tracer. Da es darüberhinaus rasch über die Leber aus dem Kreislauf eliminiert wird (Cherrick, G. R. et al.: J. Clin. Invest. 39 (1960), 592-600), gestatten sich wiederholte Messungen in kurzen Zeitabständen. Die besonderen lichtabsorbierenden Eigenschaften von Indocyaningrün im nah-infraroten Spektrum ermöglichen seine Detektion mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie.

Erstmals setzten Proctor et al. 1984 (Proctor, H. J. et al.: Surgery 96 (1984), 273-279) die intravenöse Applikation von Indocyaningrün als Tracersubstanz zur Bestimmung der zerebralen Durchblutung mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie ein. Sie errechneten das Integral unter der mittels NIRS

gemessenen Anflutungskurve nach intravenöser Applikation eines definierten Bolus von Indocyaningrün.

Roberts et al. (Roberts, I. et al.: The Lancet 342 (1993), 1425) versuchten, anstelle des körpereigenen Tracers HbO₂ eine intravenöse Bolusinjektion von Indocyaningrün als Tracersubstanz zu verwenden und wiederum anhand des Fick'schen Prinzips den zerebralen Blutfluß zu berechnen. Hierzu wurde die Anflutung von Indocyaningrün im zerebralen Gefäßsystem mittels NIRS detektiert und simultan die arterielle Anflutung des Farbstoffes über einen invasiv implantierten arteriellen Katheter registriert. Der zerebrale Blutfluß wurde sodann als $CBF = k(Q(t)/(\int_0^t (P(a) dt))$ bestimmt, wobei CBF den zerebralen Blutfluß [ml/(100 g × min)], k die Konstante bestehend aus dem Molekulargewicht von Indocyaningrün und der Dichte des zerebralen Gewebes, Q die mittels NIRS gemessene Akkumulation des Tracers im Gehirn und P(a) die invasiv über einen intravaskulären, fiberoptischen Katheter gemessene, arterielle Konzentration des Tracers sind.

Beide Verfahren zur Messung des zerebralen Blutflusses mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie und intravenöser Applikation eines Tracerfarbstoffes wurden nicht validiert, d. h. die erhaltenen Meßwerte wurden nicht mit einer davon unabhängigen Methode verglichen. In einer kürzlich durchgeführten Studie (Kuebler, W.M. et al.: Int. J. Microcirc.: Clin. Exp. 16 S1 (1996), 223) konnte erstmals nachgewiesen werden, daß die mit einer der beiden beschriebenen Methoden erhaltenen Meßwerte in keiner Weise die zerebrale Durchblutung widerspiegeln, sondern vielmehr zumeist Ausdruck des Herzzeitvolumens sind, von dem die Gehirndurchblutung aufgrund ihrer Fähigkeit zur Autoregulation über einen weiten Bereich unabhängig ist.

Nachteilig an der von Edwards et al. beschriebenen Methode ist außerdem, daß es sich hierbei um keine nicht-invasive Methode handelt, da sie der Implantation eines

zusätzlichen intravaskulären fiberoptischen Meßkatheters bedarf und somit nicht zur raschen, nicht invasiven Messung des zerebralen Blutflusses am Krankenbett geeignet ist.

Ein neues Meßverfahren des zerebralen Blutflusses mit Hilfe einer Doppelindikatorverdünnungsmethode (Mielck, F. et al.: Abstract Book, The European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists 11 (1996), -7) ermöglicht die rasche und wiederholte Bestimmung des CBF am Krankenbett, beruht jedoch auf einer invasiven Messung mittels intravaskulärer Verweilkatheter und bietet keine regionale Auflösung.

Bislang ist demnach keine Methode bekannt, die die rasche, wiederholte, nicht invasive und regional auflösende Messung des zerebralen Blutflusses (CBF), dessen adäquate Regulation unabdingbare Voraussetzung einer intakten neuronalen Aktivität des Gehirns ist, am Patientenbett gestattet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Messung des zerebralen Blutflusses mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie unter intravenöser Applikation eines Tracerfarbstoffes zur Verfügung zu stellen, die die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile nicht aufweisen und nicht invasive, rasche, anwenderfreundliche, kostengünstige und wiederholte Messungen des zerebralen Blutflusses am Krankenbett ohne Beeinträchtigung der Patientenversorgung (z. B. durch Hypoventilation) simultan für zwei oder mehr Hirnregionen, so z.B. für beide Gehirnhemisphären, gestatten.

Diese Aufgabe wird durch Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 10 und Anordnungen gemäß Ansprüchen 11 bis 21 gelöst. Weitere Ausgestaltungen der Erfindung sind das Verfahren zur Bestimmung der Durchblutung extrazerebraler Organe gemäß Anspruch 8 und eine hierfür verwendete Anordnung gemäß Anspruch 17.

Erfindungsgemäß wird die Anflutung eines intravenös

injizierten Bolus einer Tracersubstanz mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum simultan und nicht invasiv in mehreren Hirnregionen, etwa in beiden Hirnhemisphären mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie und im arteriellen Blut des systemischen Kreislaufs mittels pulsdensitometrischer arterieller Farbstoffmessung erfaßt. Durch Entfaltung der arteriellen und der zerebralen Anflutungskinetiken wird die transzerebrale Transportfunktion errechnet, anhand deren Kinetik ein Blutflußindex bestimmt wird, der dem zerebralen Blutfluß direkt proportional ist.

Die hierfür notwendige, erfindungsgemäße Anordnung ist gekennzeichnet durch ein Mehrkanalgerät mit zwei oder mehr Nah-Infrarot Spektroskopen, jeweils bestehend aus mindestens einem Photomultiplier und zwei gepulsten monochromatischen Lichtquellen im Wellenbereich des nah-infraroten Spektrums - wovon eine (Meßwellenlänge) dem Absorptionsmaximum der eingesetzten Tracersubstanz möglichst entspricht, während die andere (Referenzwellenlänge) eine Wellenlänge aufweist, bei der die eingesetzte Tracersubstanz möglichst geringe Absorptionseigenschaften aufweist - und ein nicht-invasives Meßgerät zur pulsdensitometrischen Bestimmung der Tracerkonzentration im arteriellen Blut des systemischen Kreislaufs.

Das der Erfindung zugrunde liegende Prinzip der Durchblutungsmessung ist das folgende: Die Passage eines Tracerbolus durch den zerebralen Kreislauf ändert die optische Dichte des Gehirns im Absorptionsbereich der eingesetzten Tracersubstanz. Diese Änderung der optischen Dichte über die Zeit kann mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie quantifiziert werden und entspricht der zerebralen Farbstoffkurve. Die transzerebrale Transportfunktion, die die charakteristischen Übertragungseigenschaften des Systems beschreibt und in der Terminologie der Ingenieurwissenschaften als Gewichtsfunktion bezeichnet wird, kann durch "Entfaltung" der zerebralen Farbstoffkurve mit der nicht invasiv pulsdensitometrisch gemessenen arteriellen Farbstoffkurve im systemischen Kreislauf bestimmt werden. Den Zusammenhang zwischen Transportfunktion $g(t)$, arterieller $a(t)$ und zerebraler $c(t)$ Farb-

stoffkurve drückt das folgende Faltungsintegral aus:

$$c(t) = \int_0^t g(t-u) \cdot a(u) \, du,$$

wobei u eine Hilfsvariable der Integration ist.

Die Ermittlung der transzerebralen Transportfunktion $g(t)$ durch "Entfaltung" von $a(t)$ und $c(t)$ kann durch modellfreie Verfahren durchgeführt werden; numerisch günstiger ist jedoch die Verwendung von Modellfunktionen. Ist die grundsätzliche Form der Transportfunktion bekannt und durch eine Funktion beschreibbar, so können für gemessene Kurvenpaare von $a(t)$ und $c(t)$ die Parameter der zugehörigen Transportfunktion durch ein iteratives nicht-lineares Anpassungsverfahren ermittelt werden. Hierzu werden nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate unter iterativer Variation der Parameter der Transportfunktion $g(t)$ die Quadrate der Differenzen zwischen gemessenen zerebralen Konzentrationen und dem Faltungsergebnis der arteriellen Kurve mit der Transportfunktion minimiert, die durch folgenden Ausdruck bestimmt werden:

$$[c(t) - \int_0^t g(t-u) \cdot a(u) \, du]^2$$

Dabei ist zu beachten, daß sich aufgrund der unterschiedlichen Meßverfahren der zerebralen und der arteriellen Farbstoffkurve deren Dimensionen unterscheiden und auch nicht wechselseitig ineinander überführen lassen. Entsprechend ergibt sich für die transzerebrale Transportfunktion $g(t)$ die Dimension [ml/min].

Zur Beschreibung intravasaler Farbstofftransportfunktionen haben sich logarithmische Normalverteilungen bewährt. Aus diesem Grund kann für $g(t)$ folgender Ansatz gewählt werden:

$$g(t) = g_{\lognor}(t, mtt, \sigma) = (1 / \sqrt{2\pi\sigma}) e^{-(\ln t / mtt + \sigma^2 / 2)^2 / 2\sigma^2}$$

wobei mtt die mittlere Transitzeit des Farbstoffes und σ die

- 8 -

relative Dispersion des Farbstoffes ist.

Dabei beziehen sich mittlere Transitzeit des Farbstoffes wie auch die Transportfunktion selbst nicht auf den arterio-venösen Transit des Indikators, sondern lediglich auf dessen Anflutung im Gewebe, in dem mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie die Farbstoffkurve ermittelt wird.

Bestehen wie beim Gehirn mit grauer und weißer Substanz unterschiedlich schnell durchblutete intravaskuläre Kompartimente, kann die Transportfunktion durch die Summe zweier logarithmischer Normalverteilungen gemäß folgender Formel repräsentiert werden:

$$g(t) = \sum \alpha_i \cdot g_{\log \text{ nori}}(t, mtt_i, \sigma_i)$$

Aus der somit bestimmten transzerebralen Transportfunktion des Tracers $g(t)$ wird nun folgendermaßen auf die zerebrale Durchblutung rückgeschlossen:

Aus dem Quotienten von Anflutungsmaximum und Anflutungszeit des Farbstoffes in der transzerebralen Transportfunktion nach Bolusinjektion des Farbstoffes wird ein Blutflußindex errechnet, der den tatsächlichen Durchblutungsverhältnissen des Organs direkt proportional ist:

Blutflußindex $[ml/100 \text{ g} \times s^{-1}] =$
 Anflutungsmaximum/Anflutungszeit mit
 Anflutungszeit $[s] = t_{(y \text{ \& des Signalanstiegs})} - t_{(x \text{ \& des Signalanstiegs})}$,
 wobei t die Zeit $[s]$ und x und y Variablen sind, die Anfang und Ende des untersuchten zeitlichen Anflutungsintervalls der transzerebralen Transportfunktion definieren.

Die Erfindung wird im folgenden mit Bezug auf die Figuren näher erläutert.

Figur 1A zeigt das Blockschaltbild der erfindungsgemäßen Vorrichtung. Diese besteht aus einem Mehrkanalgerät mit zwei oder mehr Spektroskopen, jeweils bestehend aus einer gepulsten monochromatischen Lichtquelle (M100, M101) mit einer Wellenlänge im Bereich des Absorptionsmaximums der Tracersubstanz und einer weiteren gepulsten Lichtquelle

(R100, R101) die monochromatisches Licht in einem Wellenlängenbereich emittiert, der von der Tracersubstanz möglichst gering absorbiert wird. Das gestreute und reflektierte Licht wird von einem oder mehreren Lichtaufnehmern (L110, L210 und L111) aufgenommen und über Lichtwellenleiter an Photomultiplier (P120, P220 und P121) weitergegeben, wo das optische Meß- und Referenzsignal in ein elektrisches gewandelt wird. Die Koordination zwischen den gepulsten Lichtquellen und der Signalaufbereitung (S130) übernimmt dabei die Ablaufsteuerung (A130). Die in S130 bestimmten zerebralen Farbstoffkurven werden an die Auswerteeinheit (A140), z.B. digital über eine RS232-Schnittstelle, weitergeleitet. Der Auswerteeinheit stehen zudem die Informationen über die arteriell gemessene Farbstoffkurve zur Verfügung, die nicht invasiv pulsdensitometrisch gemessen wird. Ein Ausführungsbeispiel der Anordnung zur Pulsdensitometrie, die als bekannt vorausgesetzt werden kann, ist im unteren Teil der Figur 1A gezeigt.

Figur 1B zeigt schematisch das Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Anordnung zur nicht-invasiven Messung der zerebralen Durchblutung in beiden Hirnhemisphären mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie, Pulsdensitometrie und intravenöser Applikation eines Tracerfarbstoffes.

Die Figuren 2A bis 2C zeigen beispielhaft mittels Pulsdensitometrie gemessene arterielle und mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie gemessene zerebrale Farbstoffkurven.

Figur 3 zeigt beispielhaft eine durch Entfaltung der arteriellen und zerebralen Farbstoffkurven ermittelte transzerebrale Transportfunktion.

Gemäß Figur 1B gelangt ein Bolus eines intravenös injizierten Tracerfarbstoffes mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum (z. B. Indocyaningrün) (1) über das venöse Gefäßsystem, das rechte Herz und die Lungenstrombahn zum linken Herzen, das ihn in die arterielle Blutbahn auswirft. Ein Teil des Farbstoffbolus gelangt so über die Halsschlagadern (Aa. carotides) (2) in das Gehirn und passiert

dessen Gefäßsystem.

Über jeder Hirnhemisphäre emittieren zwei oberflächlich auf der Kopfschwarte plazierte monochromatische Lichtquellen (3) im Wellenlängenbereich des nah-infraroten Spektrums - wovon eine (Meßwellenlänge) dem Absorptionsmaximum der eingesetzten Tracersubstanz möglichst entspricht, während die andere (Referenzwellenlänge) eine Wellenlänge aufweist, bei der die eingesetzte Tracersubstanz möglichst geringe Absorptionseigenschaften aufweist - nah-infrarotes Licht (4), das das darunterliegende Hirngewebe nicht-invasiv durchdringt. Im Gewebe wird das emittierte nah-infrarote Licht beider Wellenlängen (Meß- und Referenzwellenlänge) zum Teil von körpereigenen Chromophoren (Hämoglobin, Cytochrome, usw.) absorbiert und teilweise als Streulicht reflektiert. Letzteres wird auf jeder Hemisphäre durch mindestens einen ipsilateral oberflächlich auf der Kopfschwarte platzierten Lichtaufnehmer (5), der über Glasfaserkabel an einen Photomultiplier gekoppelt ist, erfaßt und quantifiziert.

Die Passage der intravenös applizierten Tracersubstanz durch das zerebrale Gefäßsystem ändert die optische Dichte des Gewebes im Absorptionsbereich des Farbstoffes, d.h. im Meßbereich der Meß-, jedoch nicht der Referenzwellenlänge. Aus dem Quotienten der Signale an den Photomultipliern für Meß- und Referenzwellenlänge läßt sich für jede Hirnhemisphäre die zerebrale Farbstoffkurve $c(t)$ (6,7) über die Zeit bestimmen.

Simultan gelangt ein Teil des vom linken Herzen ausgeworfenen Farbstoffbolus in das periphere arterielle Gefäßsystem (8), wo mittels nicht-invasiver pulsdensitometrischer Messung (9) die arterielle Farbstoffkurve bestimmt wird (10).

Nach venöser Bolusinjektion einer ausreichenden Indikatormenge werden die in Figur 2 beispielhaft dargestellten Farbstoffkurven registriert und über ein Analogsignal auf dem Rechner aufgezeichnet. Mittels pulsdensitometrischer Messung wird die arterielle Anflutung des Farbstoffes nicht

invasiv bestimmt. Die zerebralen Farbstoffkurven werden für die rechte und linke Hirnhemisphäre getrennt mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie detektiert. Dabei ergeben sich typischerweise die in Figur 2 dargestellten Indikatorverdünnungskurven; und zwar die arterielle Farbstoffkurve gemäß Figur 2A und die zerebralen Farbstoffkurven für die rechte Gehirnhemisphäre gemäß Figur 2B und für die linke Gehirnhemisphäre gemäß Figur 2C.

Nach Korrektur für das Hintergrundsignal wird die arterielle Farbstoffkurve mit beiden zerebralen Farbstoffkurven zeitlich so abgeglichen, daß sich die Anflutungsbeginne der jeweiligen Kurven überlagern. Durch Entfaltung einer jeden zerebralen Farbstoffkurve mit dem entsprechenden arteriellen Signal kann die jeweilige transzerebrale Transportfunktion für jede Hirnhemisphäre bestimmt werden.

Figur 3 zeigt beispielhaft eine transzerebrale Transportfunktion $g(t)$, welche die charakteristischen Übertragungseigenschaften des zerebralen Gefäßsystems wiedergibt.

Die intravasale Anflutung des Farbstoffes führt in der transzerebralen Transportfunktion zu einem raschen Anstieg des Meßsignals, das innerhalb weniger Sekunden sein Maximum (Anflutungsmaximum) erreicht (in Figur 3 bei 92,28 ml/100g).

Die Anflutungszeit entspricht dem Zeitintervall t_z , in das die Werte z mit

$x \% \text{ des Signalanstiegs} < z < y \% \text{ des Signalanstiegs}$ fallen.

In den Meßbeispielen gemäß Figur 2 und 3 wurden x und y definiert als:

$x = 10 \% \text{ des Signalanstiegs} = 9,23 \text{ ml/100 g}$ und

$y = 90 \% \text{ des Signalanstiegs} = 83,05 \text{ ml/100 g}$.

Entsprechend gilt für das Beispiel gemäß Figur 3

$t_x = 2,40 \text{ s}$ und $t_y = 5,58 \text{ s}$.

Entsprechend beträgt die Anflutungszeit

$t_z = t_y - t_x = 3,18 \text{ s}$.

In dem Ausführungsbeispiel ergibt sich somit ein Blutfluß-index von

- 12 -

$$\begin{aligned}\text{Blutflußindex [ml/100 g} \times \text{s}^{-1}] &= \text{Anflutungsmaximum}/(t_y - t_x) \\ &= 92,28 \text{ ml/100 g}/3,18 \text{ s} = 29,02 \text{ ml/100 g} \times \text{s}^{-1}.\end{aligned}$$

Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Verfügung, welches benutzerfreundliche, nicht invasive, schnelle und wiederholte Messungen des zerebralen Blutflusses am Krankenbett sowie die sofortige (on-line) und leichtverständliche Erhebung und Interpretation der Meßergebnisse ermöglicht. Die erfindungsgemäße Anordnung zeichnet sich insbesondere durch geringe Gerätekosten, hohe Mobilität und entsprechend rasche Verfügbarkeit aus.

Im Gegensatz zu dem vorbekannten Verfahren bzw. der Vorrichtung der nicht-invasiven Bestimmung des zerebralen Blutflusses mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie und intravenöser Applikation eines Tracerfarbstoffes nach Roberts et al. (Roberts, I. et al.: The Lancet 342 (1993), 1425) besteht die erfindungsgemäße Vorrichtung aus 2 Spektroskopen und erlaubt so die simultane Messung der relativen Hirndurchblutung über beiden Hirnhemisphären. Das von Roberts et al. verwendete Nah-infrarot-Spektroskop NIRO 500 der Fa. Hamamatsu Photonics umfaßt 4 gepulste Laser im nah-infraroten Spektralbereich, wohingegen in der von uns beschriebenen Vorrichtung über jeder Hirnhemisphäre lediglich 2 gepulste monochromatische Lichtquellen, jeweils für eine Meß- und eine Referenzwellenlänge im nah-infraroten Spektralbereich, verwendet werden.

Schließlich wird die arterielle Farbstoffkurve in der von Roberts et al. beschriebenen Vorrichtung mittels eines invasiv intraarteriell implantierten fiberoptischen Katheters gemessen. Die von uns beschriebene Vorrichtung beruht hingegen auf der nicht-invasiven Messung der arteriellen Farbstoffkurve mittels eines pulsdensitometrischen Meßgerätes. Die Invasivität der von Roberts et al. beschriebenen Vorrichtung bzw. des Verfahrens stellt einen wesentlichen Unterschied gegenüber der von uns beschriebenen Vorrichtung bzw. dem Verfahren dar, da die Implantation eines fiberopti-

schen Katheters ein chirurgisches Verfahren mit den medizinischen Risiken von Infektion, Perforation oder Thrombose/-Embolie darstellt; wohingegen die von uns beschriebene pulsdensitometrische Messung nicht-invasiv erfolgt und somit keine der genannten Risiken in sich trägt.

Hinsichtlich des Meßverfahrens unterscheidet sich die von Roberts et al. verwendete Methode deutlich von der hier beschriebenen, da in ersterer der zerebrale Blutfluß auf der Grundlage des Fick'schen Prinzips berechnet wird, wohingegen das hier angemeldete Verfahren auf einer Transportfunktionsanalyse der Indikatorverdünnungskurve mittels Dekonvolution und der anschließenden Bestimmung eines relativen Blutflußindex anhand der transzerebralen Farbstofftransportfunktion erfolgt.

Gegenüber der ebenfalls auf einer Dekonvolution beruhenden Messung des zerebralen Blutflusses mit Hilfe einer Doppelindikatorverdünnungsmethode nach Hoeft (internationales AZ PCT/DE95/01690) bzw. Mielck et al. (Mielck, F. et al.: Abstract Book, The European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists 11 (1996), 7) unterscheidet sich das beantragte Verfahren insofern, als das Verfahren nach Hoeft ein Doppelindikatorverfahren mittels Bestimmung einer Farbstoffkinetik sowie einer Thermodilution darstellt, wobei der zerebrale Blutfluß im besonderen allein auf der Thermodilutionsmethode (hochdiffusibler Tracer) beruht. Hingegen stützt sich die von uns beschriebene Messung einzig auf die Bestimmung einer Farbstoffkinetik (intravasaler Tracer). Vorrichtung sowie Meßverfahren der Hoeft'schen Anmeldung unterscheiden sich komplett von der von uns beschriebenen, insbesondere hinsichtlich der Invasivität der Messung, die nach dem Hoeft'schen Verfahren die chirurgische Implantation zweier kombinierter Faseroptik-Thermistor-Katheter einschließt. Die beiden Meßverfahren gemeine Bestimmung einer transzerebralen Transportfunktion des jeweilig verwendeten Indikators durch Berechnung eines sog. Faltungsintegrals erfolgt mittels eines standardisierten Dekonvolutionsver-

fahrens. Die dadurch errechneten Transportfunktionen die die charakteristischen Übertragungseigenschaften eines Systems beinhalten, sind als sog. Gewichtsfunktionen in Natur- und Ingenieurwissenschaften weit verbreitet (Hoeft, A. Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. In: Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin, edited by W.F.List, H. Metzler, und T. Pasch. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1995, p. 250-291).

Im Gegensatz zu Methoden der Bestimmung der globalen Hirndurchblutung erfaßt das hier angemeldete Verfahren bzw. Vorrichtung die Hirndurchblutung gesondert für rechte und linke Hirnhemisphäre, d.h. die Erfindung ermöglicht eine regionale Auflösung, die die quantitative Bestimmung der relativen Durchblutung der einzelnen Gehirnhemisphären erlaubt. Dadurch bietet das von uns angemeldete Verfahren im Gegensatz zu verschiedenen herkömmlichen Meßtechniken die Möglichkeit, regionale Verteilungen bzw. Verteilungsstörungen der Hirndurchblutung zwischen rechter und linker Hirnhemisphäre zu erfassen.

Unter Verwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die Passage unterschiedlicher Tracersubstanzen mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie erfaßt werden. Entsprechend kann die Passage eines Tracers mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum bei verschiedenen Wellenlängen im nah-infraroten Bereich erfaßt werden. Entsprechend kann die Passage eines Tracers mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum bei Einsatz verschiedener Mengen und Konzentrationen der Tracersubstanz mittels NIRS erfaßt werden.

Entsprechend kann die Passage eines Tracers mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum mittels mehrerer räumlich angeordneter Lichtaufnehmer erfaßt werden, wodurch eine regionale bzw. Tiefenauflösung der Blutflußmessung erreicht werden kann.

Die Bestimmung der Organdurchblutung mittels des erfin-

dungsgemäßen Verfahrens ist prinzipiell nicht auf die Bestimmung des zerebralen Blutflusses limitiert. Vielmehr kann mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens die Passage einer intravasalen Tracersubstanz mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum in verschiedenen Organen zur nicht-invasiven Bestimmung der Durchblutung erfaßt werden.

In Ergänzung des in der vorliegenden Erfindung eingesetzten Algorithmus und unter Miteinbeziehung der mittels des geschilderten Verfahrens/Vorrichtung nicht-invasiv gemessenen arteriellen und zerebralen Farbstoffkurven lassen sich zudem weitere zirkulatorische Parameter, d.h. das Herzzeitvolumen nach der Stewart-Hamilton-Methode, das intrathorakale Blutvolumen als Produkt der mittleren Transitzeit (mtt) und des Herzzeitvolumens sowie - ebenfalls mit regionaler Auflösung - das relative zerebrale Blutvolumen als Produkt der mittleren Transitzeit (mtt) der Transportfunktion $g(t)$ und dem relativen Blutflußindex der entsprechenden Region, quantifizieren.

Patentansprüche

1. Verfahren und Vorrichtung zur nicht invasiven Bestimmung des zerebralen Blutflusses nach intravenöser Applikation einer vorgegebenen Menge eines Indikatorfarbstoffes mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum durch simultane Bestimmung der zerebralen Farbstoffkurve mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie und der arteriellen Farbstoffkurve mittels Pulsdensitometrie.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß aus der pulsdensitometrisch gemessenen arteriellen und der nah-infrarot-spektroskopisch gemessenen zerebralen Farbstoffkurve mit Hilfe eines iterativen, nichtlinearen Anpassungsverfahrens die transzerebrale Transportfunktion $g(t)$ des Farbstoffes bestimmt wird, die die charakteristischen Übertragungseigenschaften des zerebralen Gefäßsystems widerspiegelt, wobei der grundsätzliche Verlauf der Transportfunktion durch parametrisierte Modellfunktionen beschrieben wird. Insbesondere werden nach dem Verfahren der kleinsten Quadrate die Parameter dergestalt variiert, bis der Fehler, der durch die Quadrate der Differenzen

$$[c(t) - \int_0^t g(t-u) a(u) du]^2$$

bestimmt ist und den Unterschied zwischen der nah-infrarot spektroskopisch gemessenen zerebralen Farbstoffkurve $c(t)$ und dem Faltungsergebnis der pulsdensitometrisch gemessenen arteriellen Farbstoffkurve $a(t)$ wiedergibt, minimiert ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Modellfunktion für die intravasale Farbstofftransportfunktion $g(t)$ eine logarithmische Normalverteilung der Form

$$g(t) = g_{\lognor}(t, mtt, \sigma) = (1/\sqrt{2\pi\sigma}) e^{-(\ln t/mtt + \sigma^2/2)^2/2\sigma^2}$$

gewählt wird, wobei die zu variierenden Parameter durch die

mittlere Transitzeit der Farbstofflösung mtt und die relative Dispersion σ gebildet werden.

4. Verfahren nach Anspruch 2 und/oder 3, in der die Modellfunktion für N unterschiedlich stark durchblutete Kompartimente durch die Summe von N logarithmischen Normalverteilungen der Form

$$g(t) = \sum \alpha_i \cdot g_{\log \text{ nor } i}(t, mtt_i, \sigma_i)$$

mit $\alpha_i > 0$ und der Nebenbedingung $\sum \alpha_i = 1$ modifiziert wird.

5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß anhand der trans-zerebralen Farbstofftransportfunktion $g(t)$ ein Blutflußindex gemäß der Beziehung

Blutflußindex = Anflutungsmaximum/Anflutungszeit
bestimmt wird, der der tatsächlichen zerebralen Durchblutung direkt proportional ist, wobei für die Ermittlung der Anflutungszeit

Anflutungszeit [s] = $t_{(y \text{ t des Signalanstiegs})} - t_{(x \text{ t des Signalanstiegs})}$,
gilt, wobei t die Zeit [s] und x und y Variablen sind, die Anfang und Ende des untersuchten zeitlichen Anflutungsintervalls der transzerebralen Transportfunktion definieren.

6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß durch simultane nah-infrarotspektroskopische Messung der zerebralen Farbstoffkurven über verschiedenen Hirnarealen mittels mehrerer monochromatischer Lichtquellen mit jeweils einem oder mehreren zugehörigen Lichtaufnehmern der zerebrale Blutfluß regional in unterschiedlichen Hirnarealen simultan erfaßt wird.

7. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß durch nah-infrarotspektroskopische Messung der Passage eines Tracers mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum mittels mehrerer räumlich angeordneter Lichtaufnehmer eine regionale

bzw. Tiefenauflösung der Blutflußmessung ermöglicht wird.

8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß verschiedene Farbstoffe in unterschiedlichen Mengen und Konzentrationen als Tracersubstanzen verwendet werden, und daß nah-infrarot-spektroskopische Messungen bei verschiedenen Wellenlängen durchgeführt werden.

9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Erfassung der Durchblutungswerte in extrazerebralen Organen.

10. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß weitere zirkulatorische Parameter, i.e. das Herzzeitvolumen nach der Stewart-Hamilton-Gleichung, das intrathorakale Blutvolumen als Produkt der mittleren Transitzeit (mtt) und des Herzzeitvolumens sowie - ebenfalls mit regionaler Auflösung - das relative zerebrale Blutvolumen als Produkt der mittleren Transitzeit (mtt) der Transportfunktion $g(t)$ und dem relativen Blutflußindex der entsprechenden Region quantifiziert werden.

11. Anordnung zur nicht invasiven Bestimmung des zerebralen Blutflusses nach intravenöser Applikation einer vorgegebenen Menge eines Indikatorfarbstoffes mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum, gekennzeichnet durch ein nicht invasives pulsdensitometrisches Meßgerät zur gesonderten Messung der arteriellen Farbstoffkurve im systemischen Kreislauf und zwei Nah-Infrarot-Spektroskope, jeweils bestehend aus zwei oder mehr gepulsten monochromatischen Lichtquellen im Wellenlängenbereich des nah-infraroten Spektrums - wovon eine (Meßwellenlänge) dem Absorptionsmaximum der eingesetzten Tracersubstanz möglichst entspricht, während die andere (Referenzwellenlänge) eine Wellenlänge

aufweist, bei der die eingesetzte Tracersubstanz möglichst geringe Absorptionseigenschaften aufweist, sowie jeweils einem oder mehreren zugehörigen Lichtaufnehmern, die über ein Glasfaserkabel mit einem Photomultiplier verbunden sind, zur gesonderten Messung der zerebralen Farbstoffkurven mit regionaler Auflösung als Meßsensoren.

12. Anordnung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß alle Meßsensoren zur Ermittlung der transzerebralen Transportfunktion $g(t)$ anhand des Faltungsintegrals

$$c(t) = \int_0^t g(t-u) a(u) du,$$

wobei u eine Hilfsvariable der Integration ist, durch Entfaltung der gemessenen arteriellen $a(t)$ und zerebralen $c(t)$ Farbstoffkurven mit einem Rechner verbunden sind.

13. Anordnung nach Anspruch 11 oder 12, in der der Rechner die Transportfunktionen $g(t)$ aus den gemessenen arteriellen $a(t)$ und zerebralen $c(t)$ Farbstoffkurven mit Hilfe eines iterativen, nichtlinearen Anpassungsverfahrens ermittelt, wobei der grundsätzliche Verlauf der Transportfunktion durch parametrisierte Modellfunktionen beschrieben wird. Insbesondere werden nach dem Verfahren der kleinsten Quadrate die Parameter dergestalt variiert, bis der Fehler, der durch die Quadrate der Differenzen

$$[c(t) - \int_0^t g(t-u) a(u) du]^2$$

bestimmt ist und den Unterschied zwischen der nah-infrarot spektroskopisch gemessenen zerebralen Farbstoffkurve $c(t)$ und dem Faltungsergebnis der pulsdensitometrisch gemessenen arteriellen Farbstoffkurve $a(t)$ wiedergibt, minimiert ist.

14. Anordnung nach Anspruch 13, in der als Modellfunktion für die intravasale Farbstofftransportfunktion $g(t)$

- 20 -

eine logarithmische Normalverteilung der Form

$$g(t) = g_{\log \text{ nor}}(t, mtt, \sigma) = (1/\sqrt{2\pi}\sigma) e^{-(\ln t / mtt + \sigma^2/2)^2 / 2\sigma^2}$$

gewählt wird, wobei die zu variierenden Parameter durch die mittlere Transitzeit der Farbstofflösung mtt und die relative Dispersion σ gebildet werden.

15. Anordnung nach Anspruch 13 und/oder 14, in der die Modellfunktion für N unterschiedlich stark durchblutete Kompartimente durch die Summe von N logarithmischer Normalverteilungen der Form

$$g(t) = \sum \alpha_i g_{\log \text{ nor}}(t; mtt_i, \sigma_i)$$

mit $\alpha_i > 0$ und der Nebenbedingung $\sum \alpha_i = 1$ modifiziert wird.

16. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 15, in der anhand der transzerebralen Farbstofftransportfunktion $g(t)$ ein Blutflußindex gemäß der Beziehung

$$\text{Blutflußindex} = \text{Anflutungsmaximum} / \text{Anflutungszeit}$$

bestimmt wird, der der tatsächlichen zerebralen Durchblutung direkt proportional ist, wobei für die Ermittlung der Anflutungszeit

$$\text{Anflutungszeit [s]} = t_{(y \text{ t des Signalanstiegs})} - t_{(x \text{ t des Signalanstiegs})}$$

gilt, wobei t die Zeit [s] und x und y Variablen sind, die Anfang und Ende des untersuchten zeitlichen Anflutungsintervalls der transzerebralen Transportfunktion definieren.

17. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 9 bis 16, gekennzeichnet durch mehrere mit dem Rechner verbundene Nah-Infrarot-Spektroskope zur Erfassung zerebraler Farbstoffkurven simultan über verschiedenen Hirnarealen zur regionalen Messung des zerebralen Blutflusses in verschiedenen Hirnarealen.

18. Anordnung nach mindestens einem der vorhergehenden

Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß durch nah-infrarot spektroskopische Messung der Passage eines Tracers mit Absorptionseigenschaften im nah-infraroten Spektrum mittels mehrerer räumlich angeordneter Lichtaufnehmer eine regionale bzw. Tiefenauflösung der Blutflußmessung ermöglicht wird.

19. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 18, in der verschiedene Farbstoffe in unterschiedlichen Mengen und Konzentrationen als Tracersubstanzen zum Einsatz kommen und nah-infrarot-spektroskopische Messungen bei verschiedenen Wellenlängen durchgeführt werden.

20. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 18 zur Erfassung von Durchblutungswerten in extrazerebralen Organen.

21. Anordnung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß weitere zirkulatorische Parameter, i.e. das Herzzeitvolumen nach der Stewart-Hamilton-Gleichung, das intrathorakale Blutvolumen als Produkt der mittleren Transitzeit (mtt) und des Herzzeitvolumens sowie - ebenfalls mit regionaler Auflösung - das relative zerebrale Blutvolumen als Produkt der mittleren Transitzeit (mtt) der Transportfunktion $g(t)$ und dem relativen Blutflußindex der entsprechenden Region quantifiziert werden.

Figur 1A

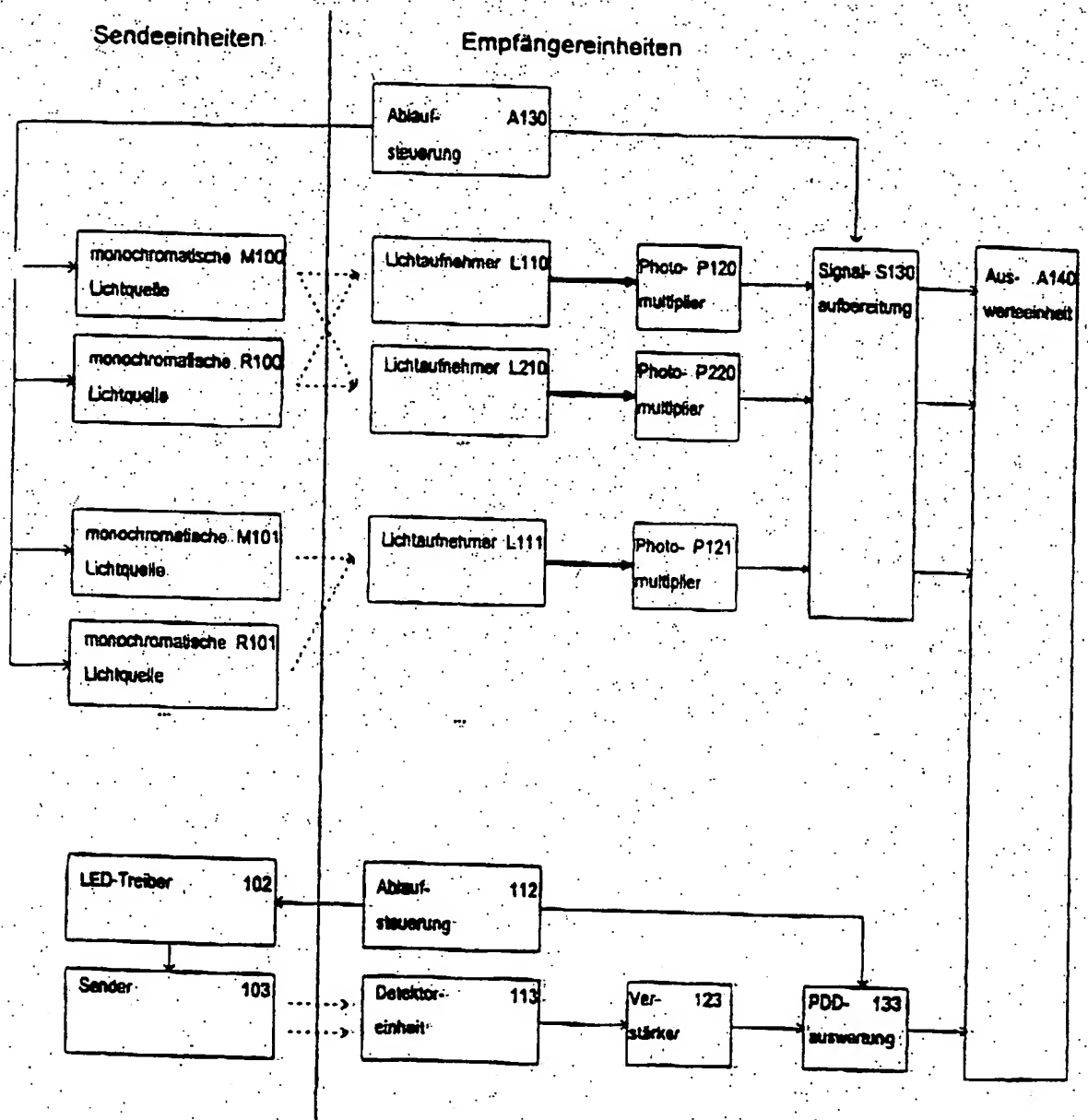


Abbildung 1B

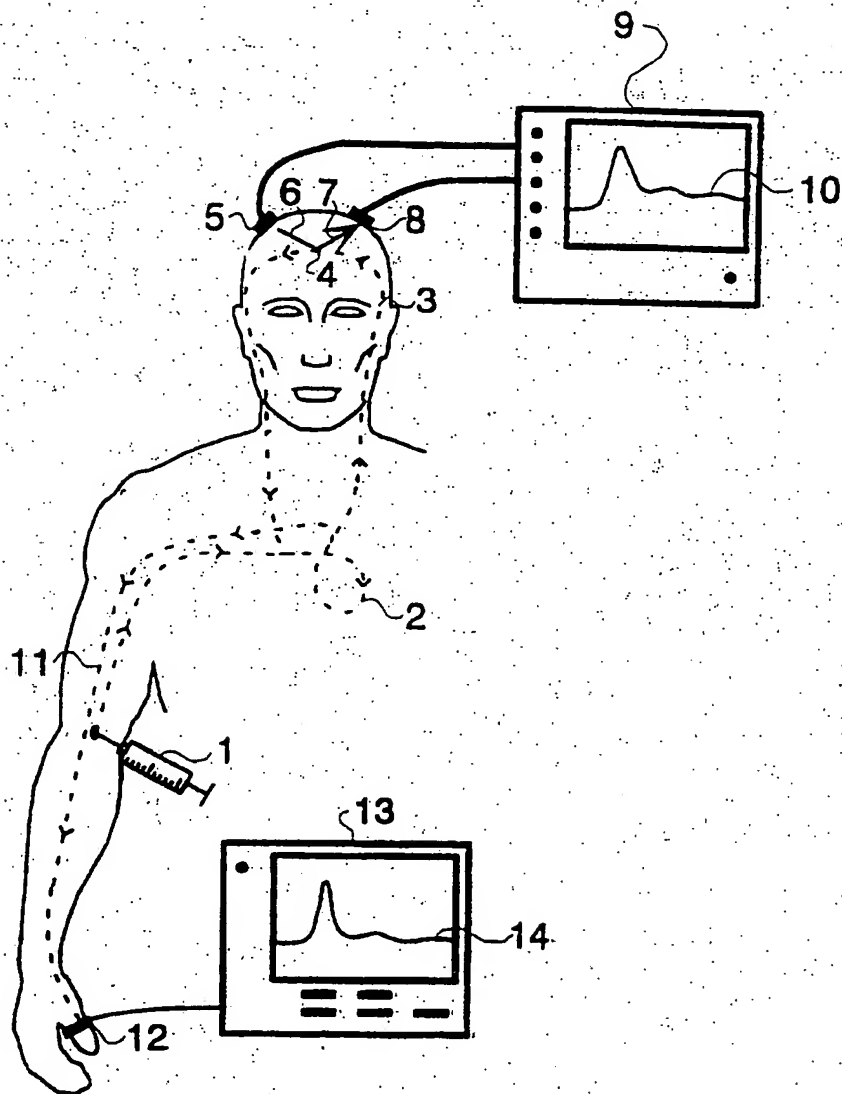


Abbildung 2

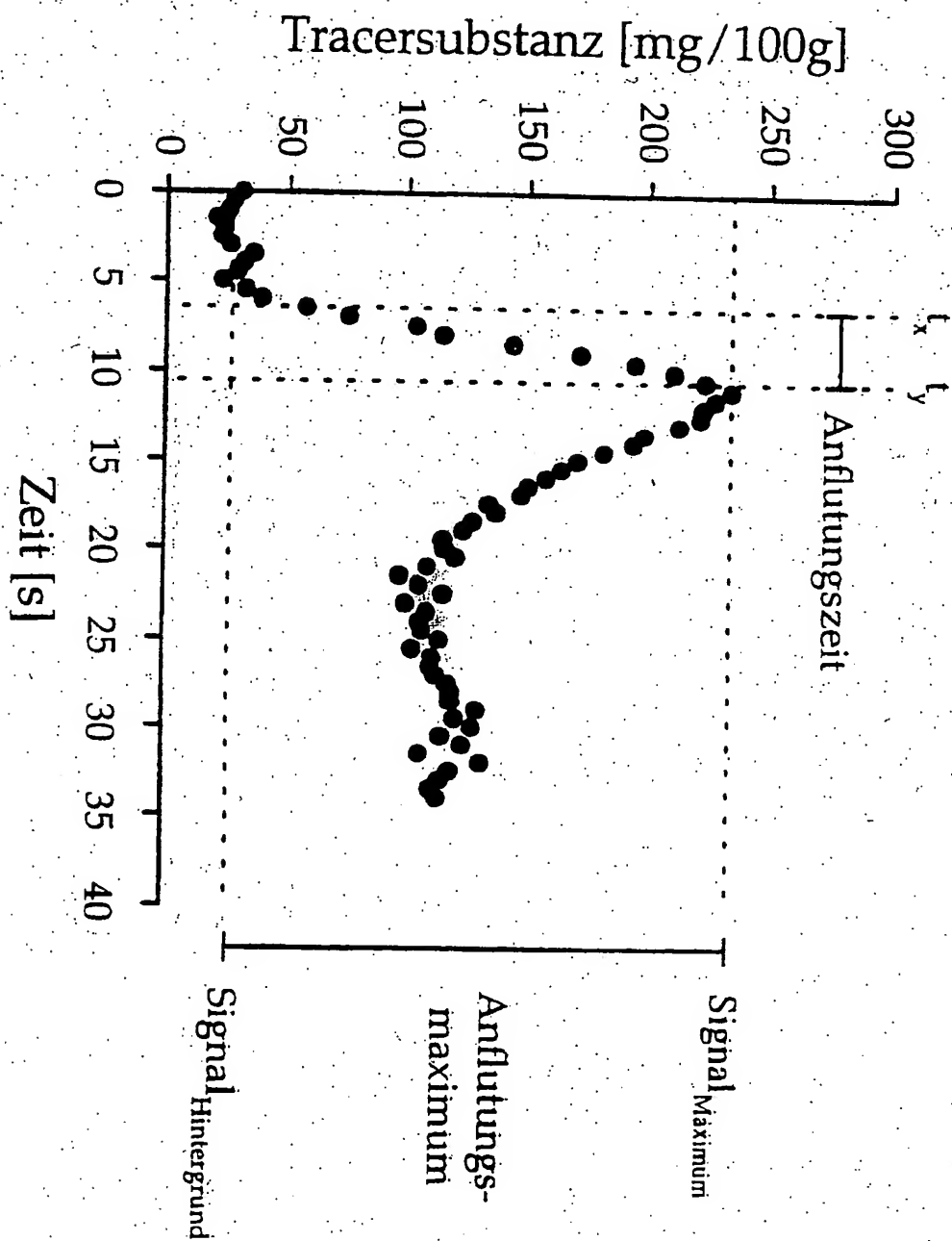
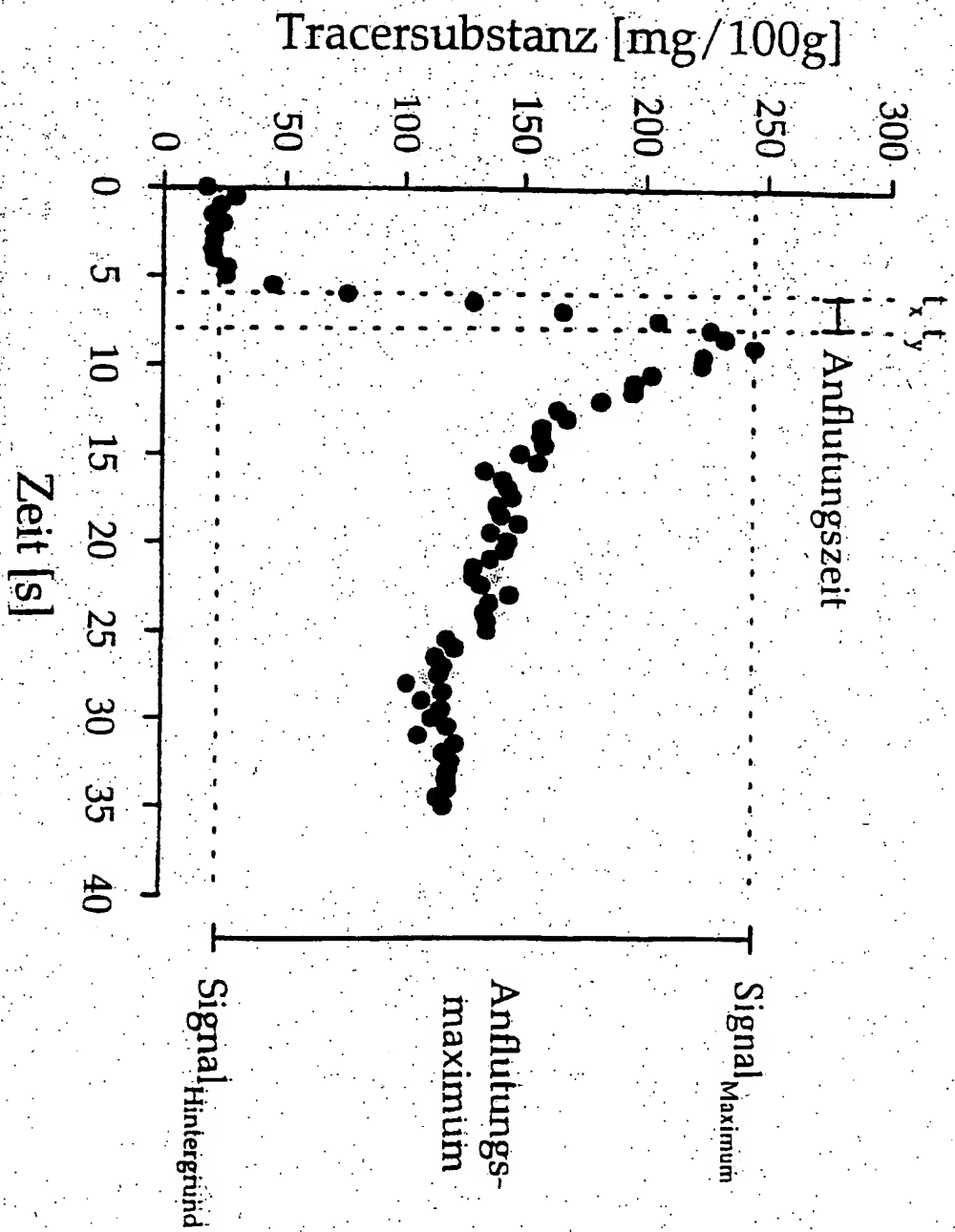


Abbildung 3

PCT/EP97/04725

4/4

WO 98/08434



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/EP 97/04725

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61B5/026 A61B5/0275

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 615 723 A (DELPY) 21 September 1994 see page 3, line 1 - page 5, line 20	1,7,10, 11,17, 18,20,21
Y	US 4 805 623 A (JÖBSIS) 21 February 1989 see column 9, line 6 - column 21, line 7	1,7,10, 11,17, 18,20,21
A	DE 41 30 931 A (HOEFT) 25 March 1993 see the whole document	1-21
A	WO 96 16594 A (HOEFT) 6 June 1996 see the whole document	1-21
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents:**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 1998

Date of mailing of the international search report

05/02/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lemercier, D.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 97/04725

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 502 270 A (DELPY) 9 September 1992 see the whole document	1,7,10, 11,17, 18,20,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 97/04725

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 615723 A	21-09-94	JP 6254061 A	13-09-94
US 4805623 A	21-02-89	AU 630594 B	05-11-92
		AU 2538488 A	31-03-89
		DE 3855749 D	20-02-97
		DE 3855749 T	24-04-97
		DK 54690 A	03-05-90
		EP 0374190 A	27-06-90
		JP 3500207 T	17-01-91
		WO 8901758 A	09-03-89
DE 4130931 A	25-03-93	AT 137094 T	15-05-96
		WO 9305704 A	01-04-93
		DE 59206118 D	30-05-96
		EP 0557492 A	01-09-93
		US 5687726 A	18-11-97
WO 9616594 A	06-06-96	EP 0794729 A	17-09-97
EP 502270 A	09-09-92	DE 69123954 D	13-02-97
		DE 69123954 T	30-04-97
		JP 5084233 A	06-04-93
		US 5251632 A	12-10-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04725

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES:
IPK 6 A61B5/026 A61B5/0275

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 615 723 A (DELPY) 21. September 1994 siehe Seite 3, Zeile 1 - Seite 5, Zeile 20	1, 7, 10, 11, 17, 18, 20, 21
Y	US 4 805 623 A (JÖBSIS) 21. Februar 1989 siehe Spalte 9, Zeile 6 - Spalte 21, Zeile 7	1, 7, 10, 11, 17, 18, 20, 21
A	DE 41 30 931 A (HOEFT) 25. März 1993 siehe das ganze Dokument	1-21
A	WO 96 16594 A (HOEFT) 6. Juni 1996 siehe das ganze Dokument	1-21

	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweideutig erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. Januar 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/02/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde:

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31'651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Lemercier, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04725

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 502 270 A (DELPY) 9. September 1992 siehe das ganze Dokument	1, 7, 10, 11, 17, 18, 20, 21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04725

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 615723 A	21-09-94	JP 6254061 A	13-09-94
US 4805623 A	21-02-89	AU 630594 B	05-11-92
		AU 2538488 A	31-03-89
		DE 3855749 D	20-02-97
		DE 3855749 T	24-04-97
		DK 54690 A	03-05-90
		EP 0374190 A	27-06-90
		JP 3500207 T	17-01-91
		WO 8901758 A	09-03-89
DE 4130931 A	25-03-93	AT 137094 T	15-05-96
		WO 9305704 A	01-04-93
		DE 59206118 D	30-05-96
		EP 0557492 A	01-09-93
		US 5687726 A	18-11-97
WO 9616594 A	06-06-96	EP 0794729 A	17-09-97
EP 502270 A	09-09-92	DE 69123954 D	13-02-97
		DE 69123954 T	30-04-97
		JP 5084233 A	06-04-93
		US 5251632 A	12-10-93